

# Microbioma intestinal y obesidad: *Akkermansia* y predisposición genética

## Alba García Alonso

Facultad de Farmacia. UCM. Trabajo Fin de Grado 20/06/2017

## Introducción y objetivos

- En la última década la obesidad ha alcanzado cifras de epidemia (OMS, 2015). Es una enfermedad de origen multifactorial, por lo que se precisan intervenciones personalizadas.
- Gracias a los avances en metagenómica, se ha visto que los individuos obesos poseen un microbioma intestinal distinto a los individuos "sanos", con aumento de *Firmicutes* y *Clostridiales*; y disminución de *Bacteroidetes* y *Verrumicrobia* (*Akkermansia* spp.).
- La implicación beneficiosa de *A. muciniphila* en diversos procesos metabólicos ha convertido a esta especie en el objetivo de nuevos tratamientos.
- Los polimorfismos y ciertas mutaciones génicas (FTO, MC4R, LEP), así como la metilación del DNA son claves en la predisposición y el desarrollo de la obesidad.

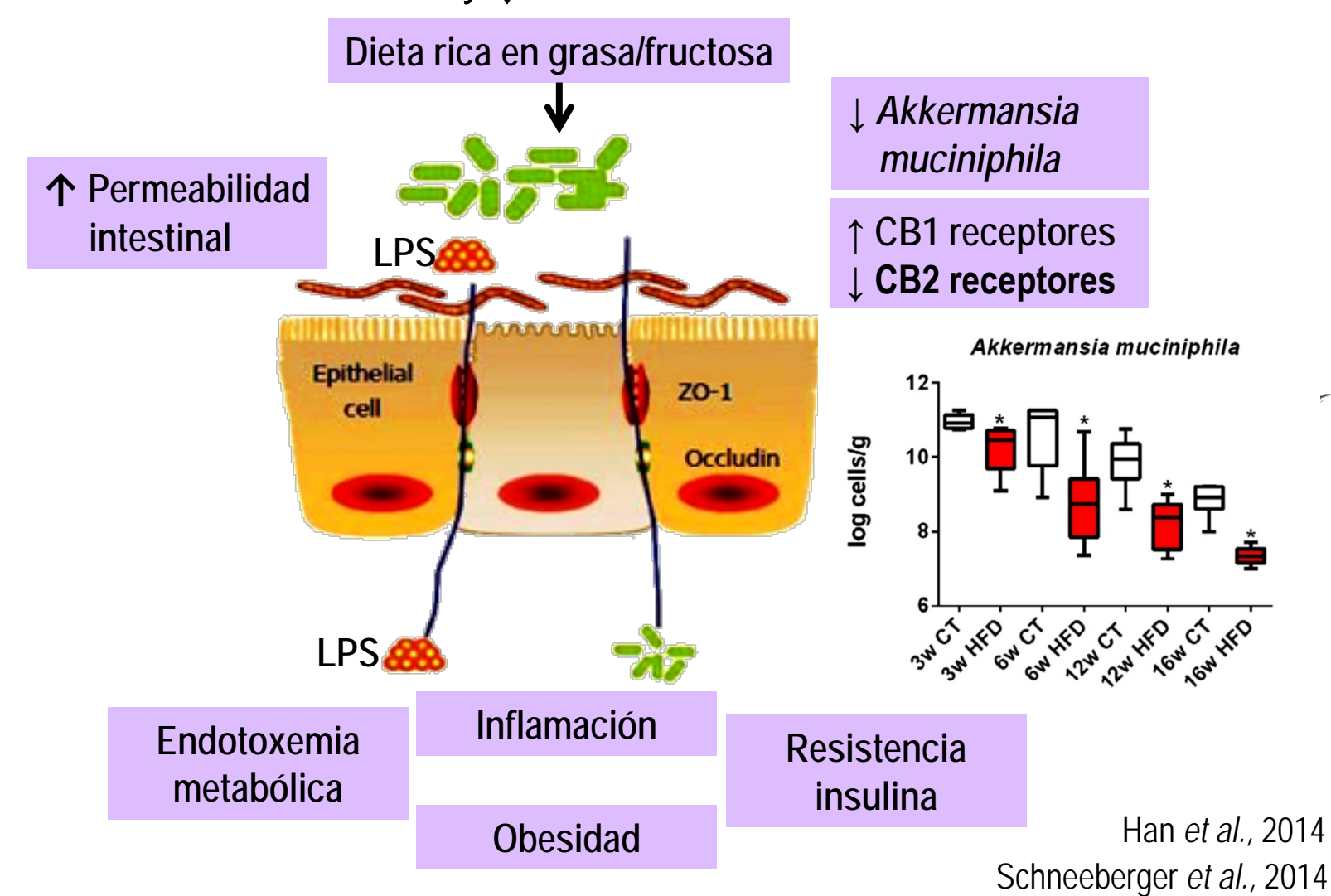
### Objetivos

Analizar:

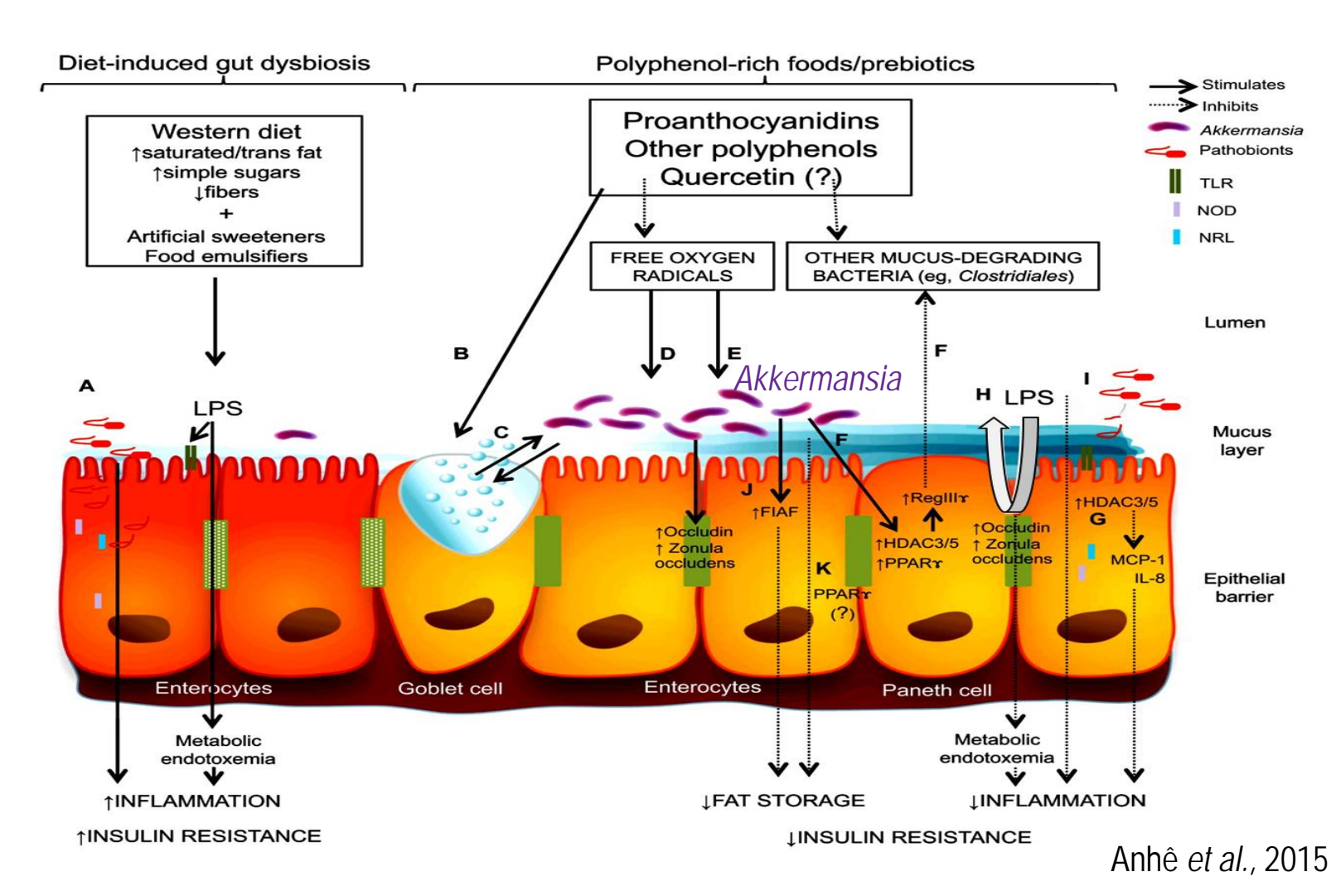
- El impacto del microbioma intestinal humano en la obesidad.
- Las funciones de *Akkermansia muciniphila*, especialmente en relación con la obesidad.
- Las consecuencias derivadas de las diferencias genéticas interindividuales en dicha enfermedad y sus posibles repercusiones terapéuticas.

## *Akkermansia muciniphila*

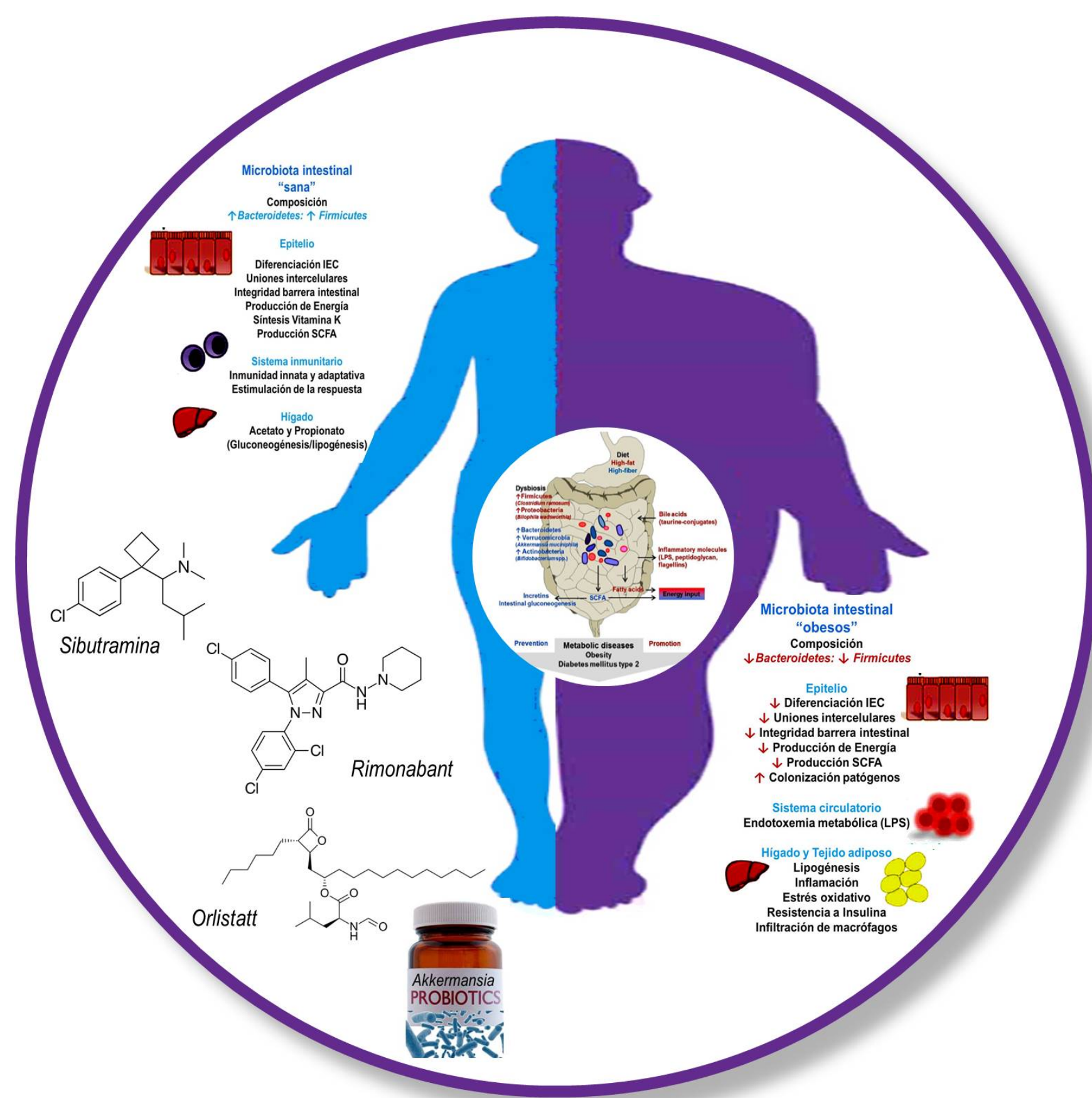
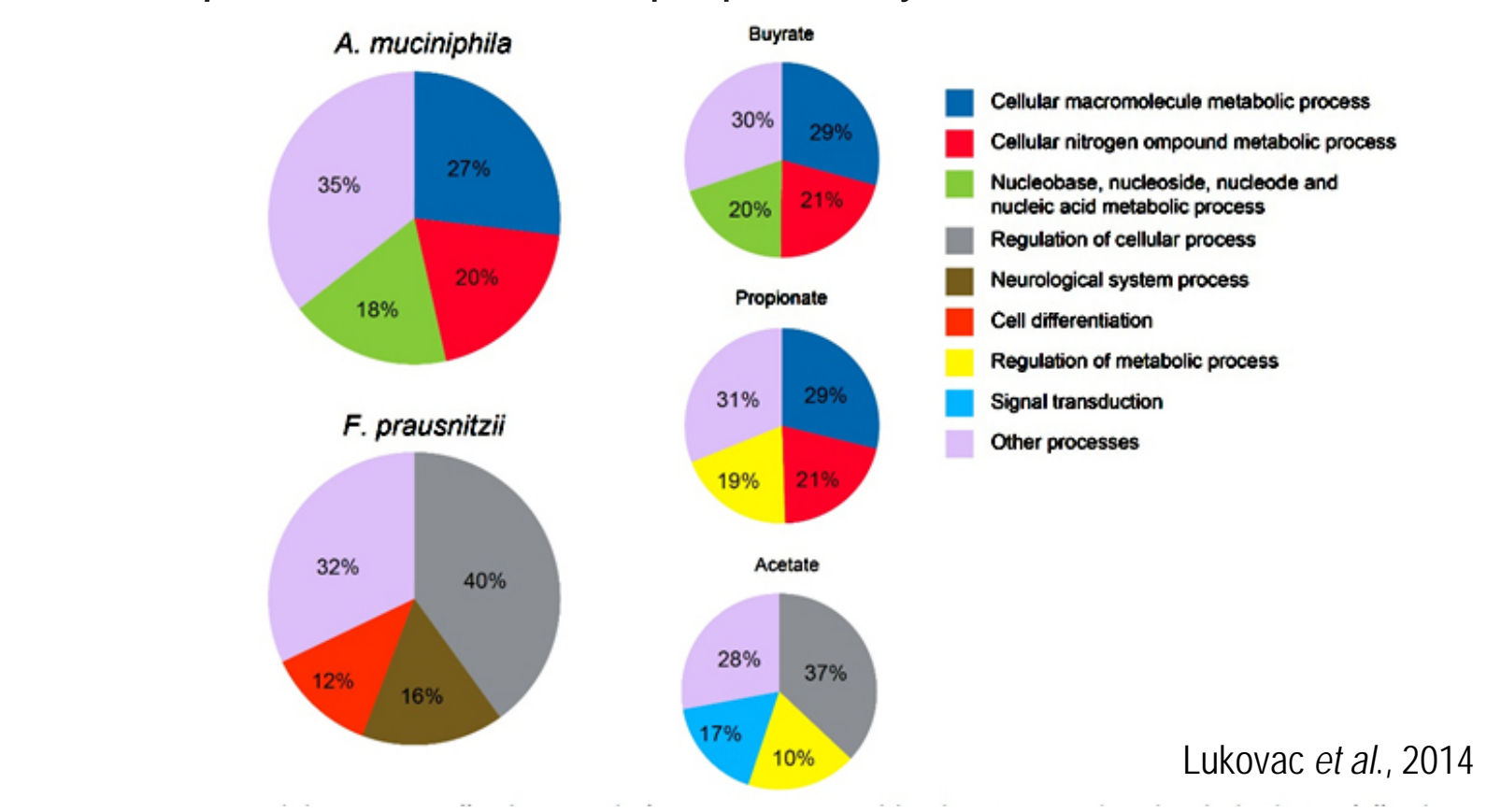
*Akkermansia muciniphila* degrada mucina en las células intestinales. Su administración ↑ los niveles intestinales de endocannabinoides y ↓ la inflamación.



Mecanismos de acción de *A. muciniphila* en el epitelio intestinal y potencial efecto prebiótico de los polifenoles.



Muchos procesos metabólicos se ven afectados por *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, butirato, propionato y acetato.



## Predisposición genética

Polimorfismos genéticos y mecanismos epigenéticos, como la metilación del DNA (**HIF3**, **POMC**) y la mutación de genes relacionados con la oxidación de ácidos grasos (**CD36**, **ACS**), son determinantes en la obesidad.

GEN	ACCIÓN	MUTACIÓN
FTO (rs9939609)	Regulación de los niveles de grelina: <ul style="list-style-type: none"><li>- ↓ Saciedad y plenitud.</li><li>- ↑ Apetito.</li></ul>	Aumento de los niveles de grelina.
MC4R (rs17782313)	Estímulo anorexigénico a nivel central.	Obesidad precoz, aumento de IMC y acumulación alta de grasa.
ADRB3 (Trp64Arg)	Regulación del metabolismo basal y lipogénesis de tejido adiposo.	Disminución del metabolismo basal y aumento de peso a largo plazo.
LEP	Estímulo anorexigénico: <ul style="list-style-type: none"><li>- ↓ Síntesis ácidos grasos.</li><li>- ↓ Oxidación lipídica.</li></ul>	Inactivación de los receptores y disminución de la acción anorexigénica de la leptina.
RLEP	Diferenciación de adipocitos, sensibilidad a la insulina y regulación de termogénesis.	Mejora sensibilidad a insulina y disminuye el IMC de obesos.
PPARG (Pro12Ala)	Diferenciación de adipocitos y sensibilidad a la insulina.	Obesidad precoz e insulinorresistencia.
IL-6		
PPARG (Pro115Gly)		
PPP1R3A		

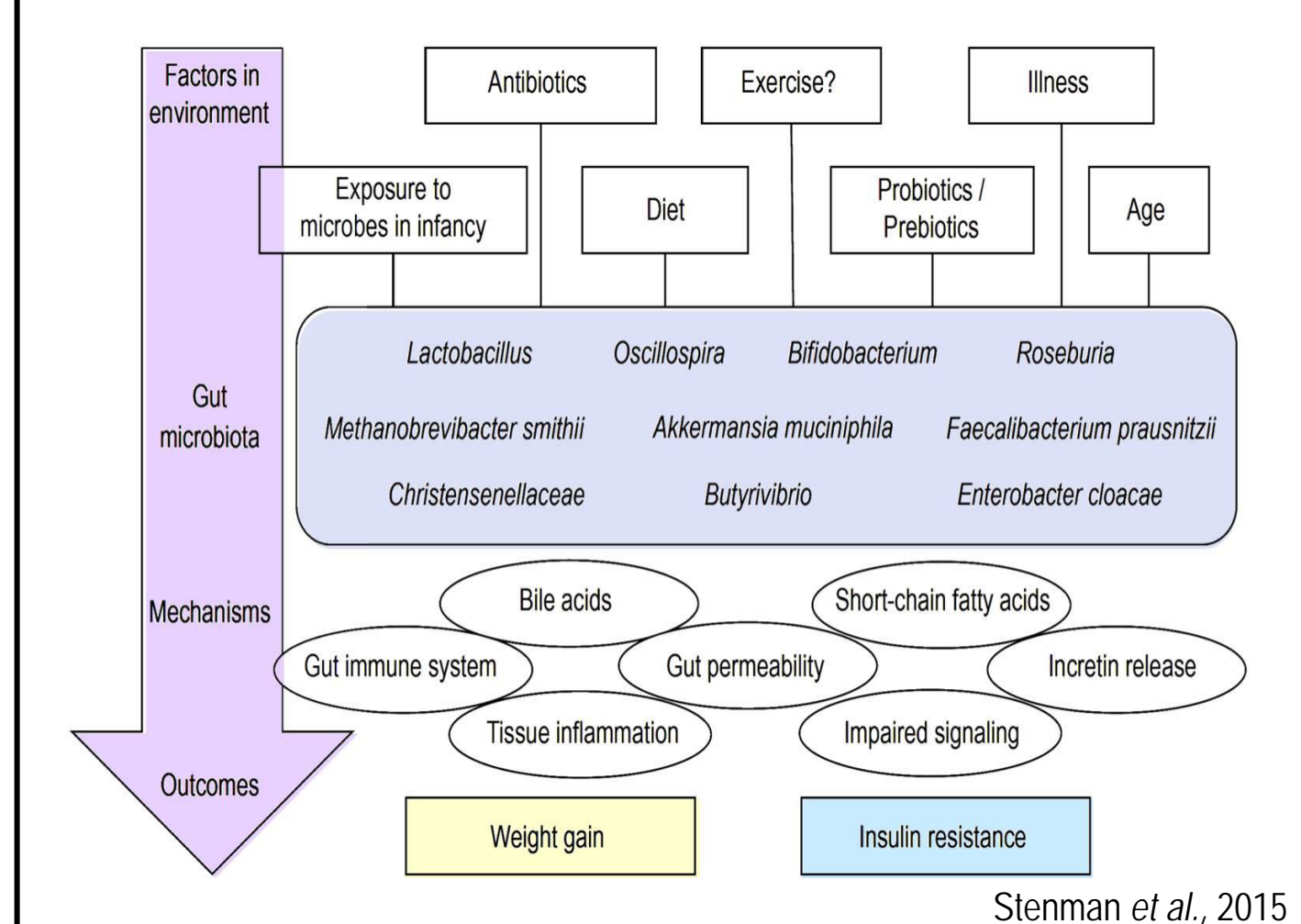
FTO: gen asociado a masa grasa y obesidad; MC4R: gen del receptor de melanocortina; ADRB3: gen del receptor  $\beta$ -3 adrenérgico; LEP: gen de la leptina; RLEP: gen del receptor de leptina; PPARG: gen del receptor gamma para sustancias proliferativas; IL-6: gen de interlequina-6; PPP1R3A: gen de subunidad reguladora de fosfatasa 1.

Quesada, 2013  
Lopomo et al., 2016  
Hsiao et al., 2016

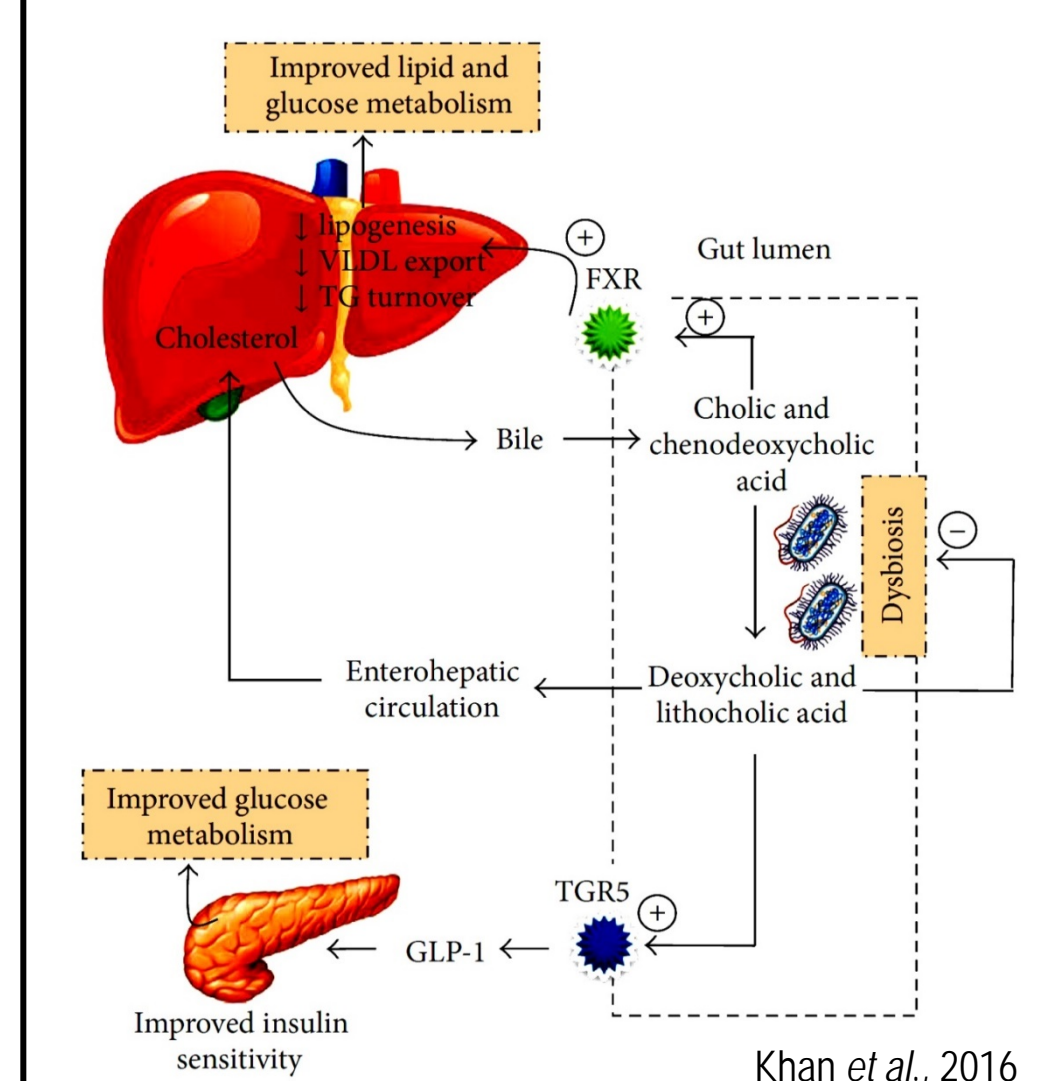
## Resultados y Discusión

## Microbioma intestinal y obesidad

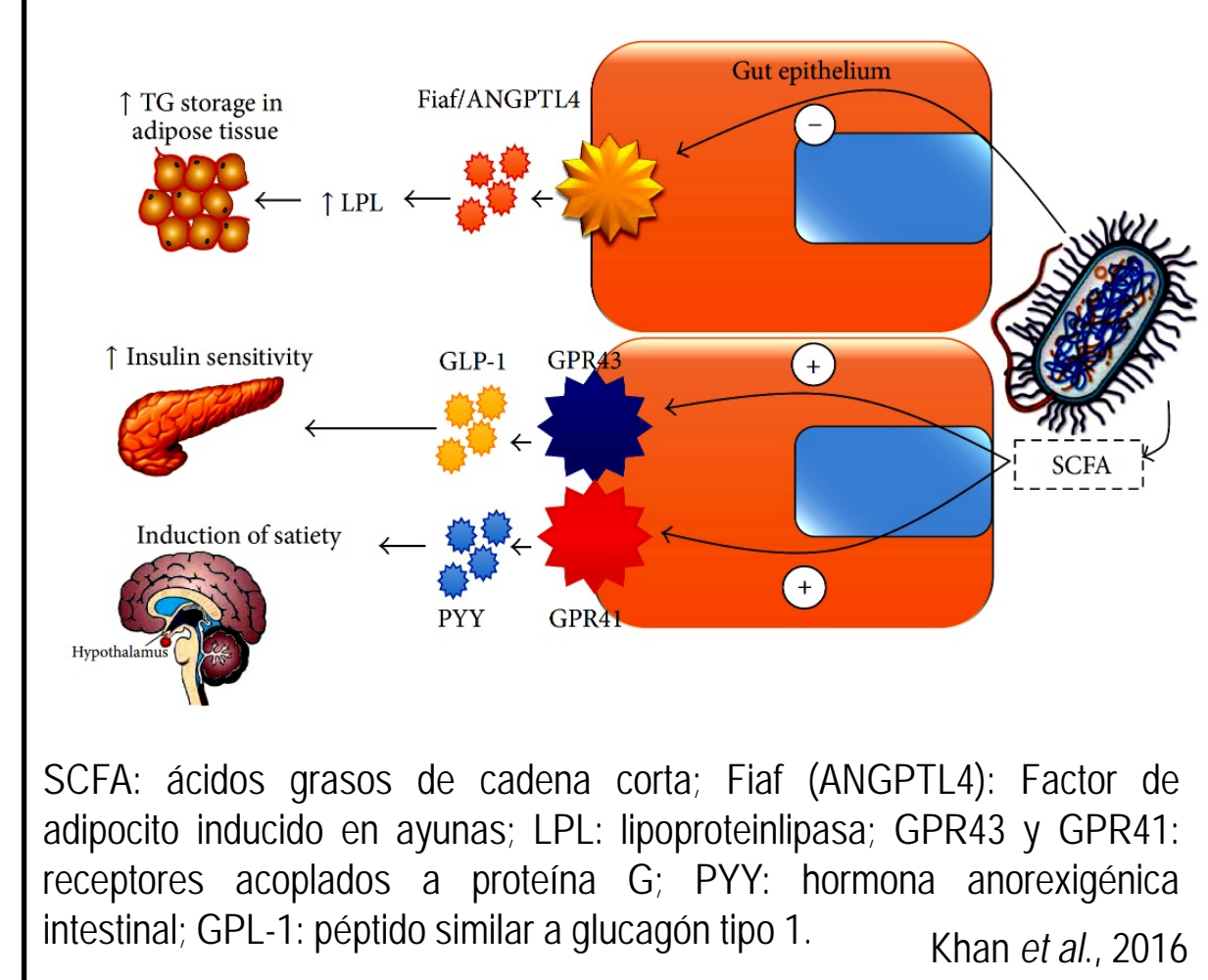
La dieta, el estilo de vida y los factores ambientales influyen en el microbioma intestinal. La microbiota regula múltiples procesos metabólicos e inmunológicos, con gran impacto sobre el metabolismo y la salud.



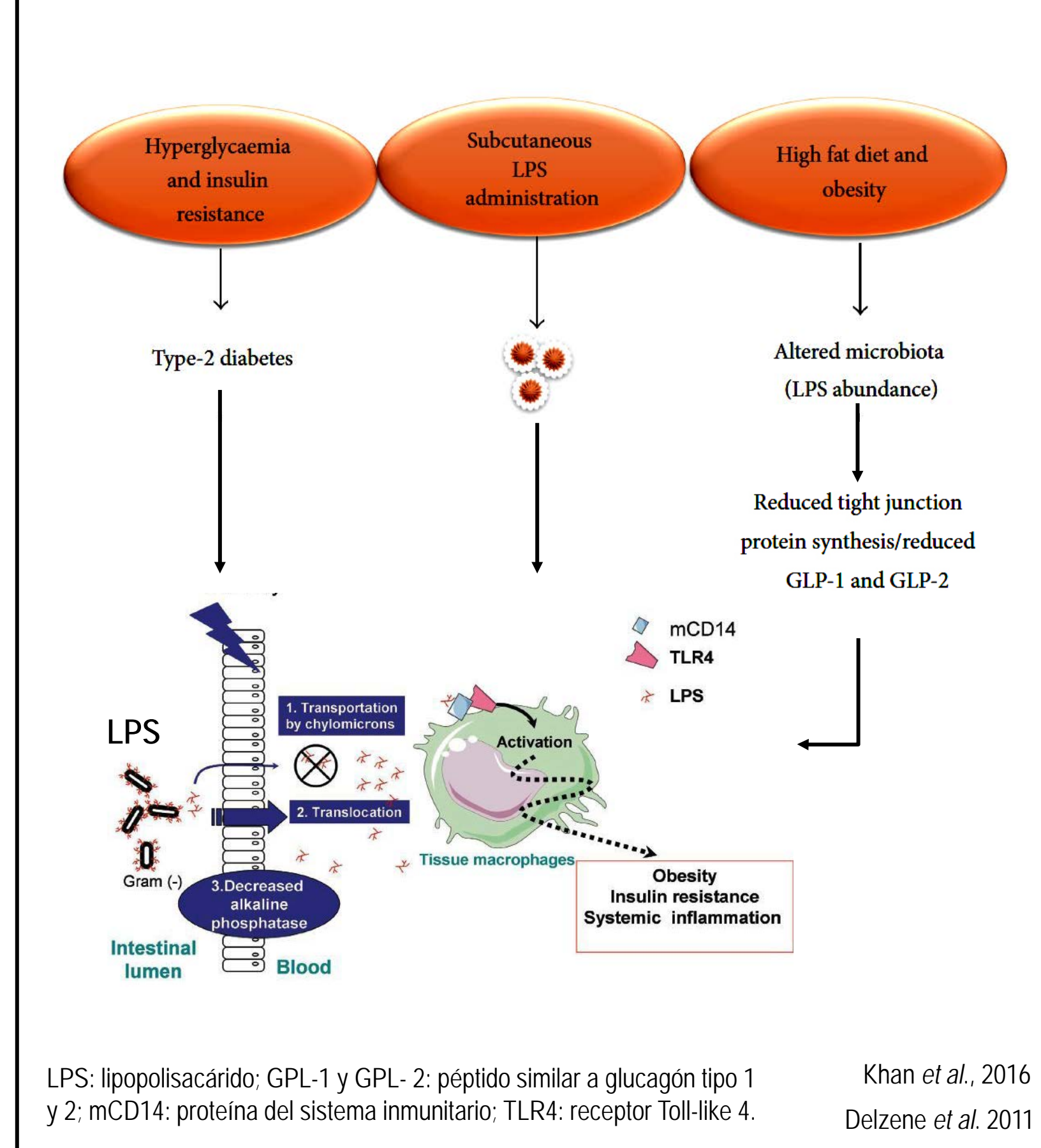
La microbiota interviene en el metabolismo de los ácidos grasos y afecta a la adiposidad.



Mecanismos propuestos por los que la microbiota intestinal modularía el apetito y la saciedad.



El lipopolisacárido produce inflamación y favorece la obesidad. El incremento de la producción intestinal de SCFA, ↑ niveles plasmáticos de LPS (Gram-). LPS ↑ la permeabilidad intestinal y activa los TLR4 que inducen la inflamación.



## Bibliografía

- Anhê F.F., et al., 2015. Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. Curr Obes Rep. 4: 389-400
- Delzene M.N., et al., 2011. Modulation of the gut microbiota by nutrients. Microbial Cell Factories. 10:S10
- Han J.L., et al., 2014. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. World J Gastroenterol. 20 (47): 17737-17745
- Hsiao T.J., et al., 2016. Association of a common rs9939609 variant in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population: a replication study. J. Genet. 95: 595-601
- Khan M.J., et al., 2016. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. ID 7353642: 1-27
- Lopomo A., et al., 2016. Chapter Six - Epigenetics of Obesity, in: Ya-Xiong Tao (Ed.), Progress in Molecular Biology and Translational Science. 140: 151-184
- Lukovac S., et al., 2014. Differential modulation by *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* of host peripheral lipid metabolism and histone acetylation in mouse gut organoids. mB io 5:1-10
- Quesada F.V., 2013. Polimorfismos genéticos implicados en la predisposición a obesidad infantil. Tesis.
- Schneeberger M., et al., 2015. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. Sci R.1-14
- Stenman L.K., et al., 2015. Establishing a causal link between gut microbes, body weight gain and glucose metabolism in humans - towards treatment with probiotics. Beneficial Microbes. 7(1): 11-22

## Metodología

- Revisión Bibliográfica. Se ha analizado información de revistas de divulgación científica, artículos científicos, libros, consultados a partir de distintas fuentes:
  - PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>); MedLine (<https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html>); Web of Science (<https://login.webofknowledge.com/>); Bucaea (<http://biblioteca.ucm.es>); Cistne (<http://cistne.sim.ucm.es/>); Google Scholar (<https://scholar.google.co.in/schhp?hl=en>); Elsevier (<http://www.elsevier.com/>); Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>).
- Palabras clave de búsqueda: human microbiome OR human microbiota OR gut microbiota OR intestinal microbiota AND obesity AND Akkermansia AND gene polymorphism obesity [TIAB]
- Libros de texto de Microbiología, Química Farmacéutica y Nutrición.
- La nomenclatura de siglas y abreviaturas científicas (DNA, RNA) se hizo según los criterios del Vocabulario Científico y Técnico (VCTRAC), de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (RACEFN) (14) y las recomendaciones de la International Union of Pure and Applied Chemistry IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature.
- Para la escritura técnica de números, magnitudes y unidades se han seguido las normas ISO del Sistema Internacional de Unidades, publicadas en el Boletín Oficial del Estado y de uso obligatorio en cualquier documentación oficial.

## Conclusiones

- La microbiota influyen en el desarrollo de la obesidad; especies obesogénicas *Clostridium ramosum* y antiobesogénicas como *Akkermansia muciniphila*.
- A. muciniphila* aumenta la expresión de factores antiobesogénicos: Flaf, PPary y HDAC, y tiene propiedades antiinflamatorias. Un incremento en la población de *A. muciniphila* reestablece la función de barrera intestinal, normalizando la endotoxemia metabólica y el metabolismo del tejido adiposo.
- Diets ricas en grasa disminuye la concentración de *A. muciniphila* mientras que el consumo de alimentos ricos en polifenoles la aumentan.
- El polimorfismo genético está asociado a factores de riesgo de obesidad. Deterinadas mutaciones disminuyen la expresión de genes antiobesogénicos, como el gen RLEP.
- La farmacogenómica y la nutrigenética podrían explicar la razón de las distintas respuestas al tratamiento de la obesidad, según los pacientes, y ser muy útiles en el diseño de intervenciones personalizadas.